



# ZonMw

De Nederlandse organisatie voor  
gezondheidsonderzoek en zorginnovatie

# Goed Gebruik Geneesmiddelen

- Saco de Visser

ZonMw verdieping “Goed Gebruik Geneesmiddelen”

- Samenvatting
- Stand van zaken vervolg

- Chiel Hekster

Praktijk voorbeelden

- off label gebruik
- bijzondere groepen

- Allen: en nu?!

# Signalement

- 3 juli 2009 Signalement Goed Gebruik Geneesmiddelen aangeboden VWS
- 20 juli 2009 Tweede Kamer
  - Samen met veld verdiepen lacunes
  - Opdracht voor verdieping aan ZonMw

# Lacunes signalement

| <b>A. Geneesmiddel voorgeschreven waar nodig?</b> | <b>B. Juiste geneesmiddel en dosis voorgeschreven?</b>   | <b>C. Andere indicaties</b> | <b>D. Geneesmiddel juist gebruikt</b> |
|---|--|-----------------------------|---------------------------------------|
| 1. Onder- en overbehandeling                      | 1. Doelmatigheid en effectiviteit  | 1. Off-label gebruik        | 1. Therapietrouw                      |
| 2. Andere interventies versus geneesmiddelen      | 2. Farmacotherapie op maat   | 2. Nieuwe indicaties        | 2. Polyfarmacie                       |
|   | 3. Bijzondere groepen:<br>a. kinderen<br>b. ouderen<br>c. zwangeren<br>d. patiënten met zeldzame aandoeningen<br>e. etniciteit/allochtonen |                             | 3. Toedieningsvormen                  |
|   |  |                             | 4. Effect van lifestyle               |

# Verdieping per lacune

- Inleiding en verdieping
- Noodzakelijk onderzoek
  - Welk onderzoek loopt er op dit terrein?
  - Wat zijn de relevante onderzoeksvragen?
- Wat moet er naast onderzoek verder gebeuren?
- Hoe draagt onderzoek bij aan de maatschappelijke opgaven?
  - Vergroten patiëntveiligheid
  - Minder 'handen aan het bed'
  - Doelmatigheid van zorg
- Wat zijn de kansen en bedreigingen?

# Verdieping

- Wat zijn de huidige financieringsmogelijkheden?
- Beschouwing
- Aanbevelingen en conclusies

# Resultaten

- Goed gebruik van geneesmiddelen:
  - effectief, veilig en doelmatig gebruik/inzet van geneesmiddelen
- Aanvullend onderzoek nodig
  - Grote overlap in genoemde lacunes
- Financieringsmogelijkheden los van commerciële of beleidsmatige belangen

# Resultaten (niet private financiering)

- Huidige financieringsmogelijkheden **beperkt**
  - Incidenteel
  - Klein onderdeel zorgprogramma
- Huidige financieringsmogelijkheden **versnipperd**
  - “Structureel” zijn
    - VWS
    - ZonMw
    - Gezondheidsfondsen

# Conclusies

## De patiënt wil:

- **goede en effectieve behandeling**
  - “samenhangend GGG-onderzoek naar (bijvoorbeeld) bijzondere groepen, off-label, doelmatigheid en effectiviteit, nieuwe indicaties, therapietrouw en toedieningsvormen.”
- **een veilige behandeling**
  - “GGG-onderzoek naar polyfarmacie, vermijdbare fouten, bijwerkingen, bijzondere groepen en toedieningsvormen.”
- **toegankelijke zorg**
  - “Verdelingsvraagstuk, waarbij doelmatigheidsvragen de kern vormen. Deze kunnen pas beantwoord worden als er meer helderheid is over de eerste twee clusters van onderzoeksvragen.”

# Aanbevelingen

- Er is behoefte aan een structurele en onafhankelijke financiering van GGG-onderzoek.
- GGG-onderzoek verdient een geïntegreerde aanpak van de onderzoeksthema's.
- Het gaat om onderzoek en implementatie en onderwijs.
- Het versterken van de infrastructuur is essentieel voor GGG-initiatieven.

# Inbedding

- Maatschappelijk probleem
  - VWS, verzekeraars, fabrikanten, etc.
- Aansluiting vragen vanuit:
  - Veld (ziekenhuizen, apothekers, 1<sup>e</sup> lijn, etc.)
  - CVZ
  - CBG-MEB
  - Verzekeraars
  - Etc
- Internationale initiatieven

Verdieping  
Goed Gebruik  
Geneesmiddelen

[www.zonmw.nl/publicaties](http://www.zonmw.nl/publicaties)



## 'Deltaplan geneesmiddelengebruik nodig'

**Op de dag dat hij 65 jaar werd, donderdag 1 april, sloot hoogleraar psychofarmacologie Jan M. van Ree, UMC Utrecht, zijn academische carrière af. Hij sprak tijdens zijn afscheidsrede over zijn fascinatie voor de werking van de hersenen en over waar die fascinatie hem heeft gebracht. Hij hield onder meer een pleidooi voor een deltaplan voor veilig en goed geneesmiddelengebruik.**

Van Ree was naast zijn werk in het UMC Utrecht initiatiefnemer van de Hersenstichting Nederland, lid van het College ter beoordeling van geneesmiddelen (CBG) en voorzitter van de Centrale Commissie Behandeling Heroïne Verslaafden. De afscheidsrede van Van Ree heette De Spiegel; omdat hij in een denkbeeldige achteruitkijkspiegel terugkijkt op de bijna vijftig jaar die hij in academisch

Utrecht doorbracht en omdat de spiegelcellen in de hersenen een rode draad in zijn verhaal waren. Over geneesmiddelengebruik, zei hij in zijn afscheidsrede: "Het probleem is nog steeds groot: het aantal ziekenhuisopnames dat gerelateerd is aan geneesmiddelen en potentieel vermijdbaar, is in Nederland per jaar ongeveer 19000 en hierbij is sprake van 2000 doden. En nog veel meer mensen overlijden omdat ze de voorgeschreven geneesmiddelen niet volgens voorschrift gebruiken. Ontzettende cijfers zeker als we die vergelijken met het aantal doden in het verkeer (ongeveer 700 per jaar). We veranderen de verkeerswet als we daardoor tien of twintig doden per jaar minder hebben. Wordt het niet eens tijd dat we doeltreffende maatregelen gaan nemen? Een deltaplan voor goed geneesmiddelengebruik zou niet misstaan."

## Wat mag de patiënt verwachten

- Geneesmiddelen met een verantwoord afgewogen balans van werkzaamheid en risico in relatie tot de indicatie
- Goede en effectieve behandeling vanuit deskundigheid
- Een veilige behandelomgeving
- Toegankelijke zorg: dus doelmatig inzet van middelen

# Onze maatschappij (1)



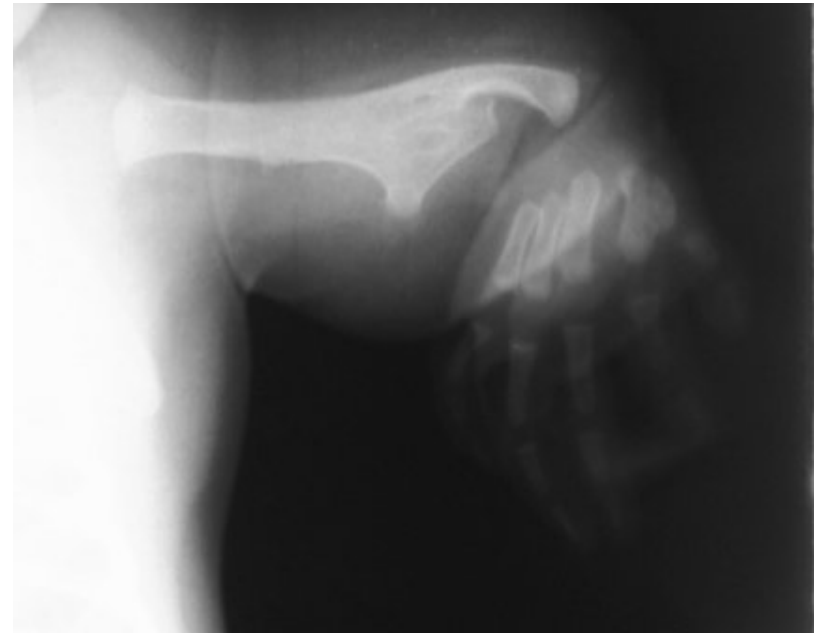
en



# Onze maatschappij (2)



## 1957-1961: Softenon<sup>®</sup>-drama

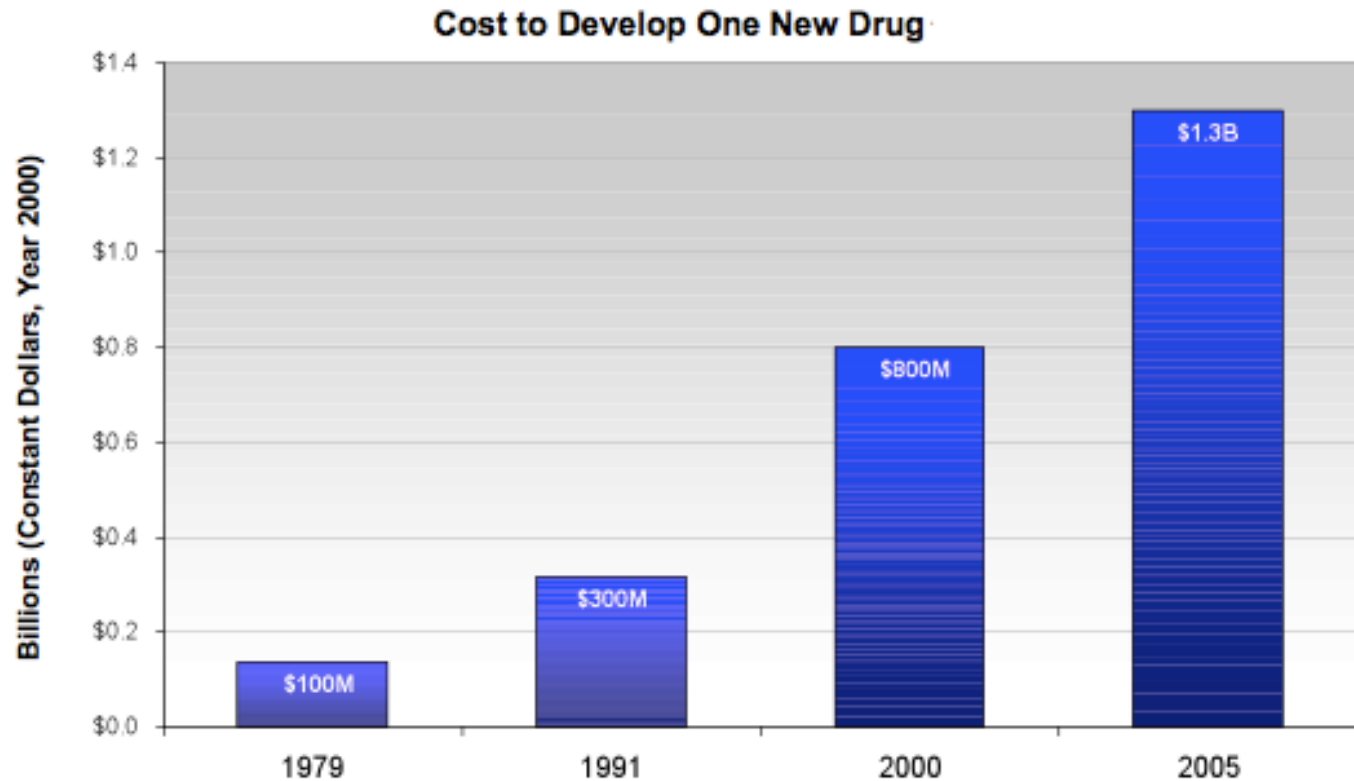




## Geneesmiddelen: veranderd risicoperceptie in onze maatschappij

- Vroeger: registratie op basis balans werkzaamheid en risico
- Nu: moet veilig zijn
- Sterk verhoogde media-aandacht: ook op foutief gebruik
- Negatief beeld van de farmaceutische industrie
- Consequentie bij de registratie van geneesmiddelen
  - Zijn risico's hanteerbaar?
  - Risico management/ minimalisatie
  - Nog meer onderzoek
- Consequentie voor de industrie bij de ontwikkeling
- Communicatie over afweging, beoordeling en besluitvorming
- Juridicering

## Kosten om een nieuw middel op de markt te krijgen

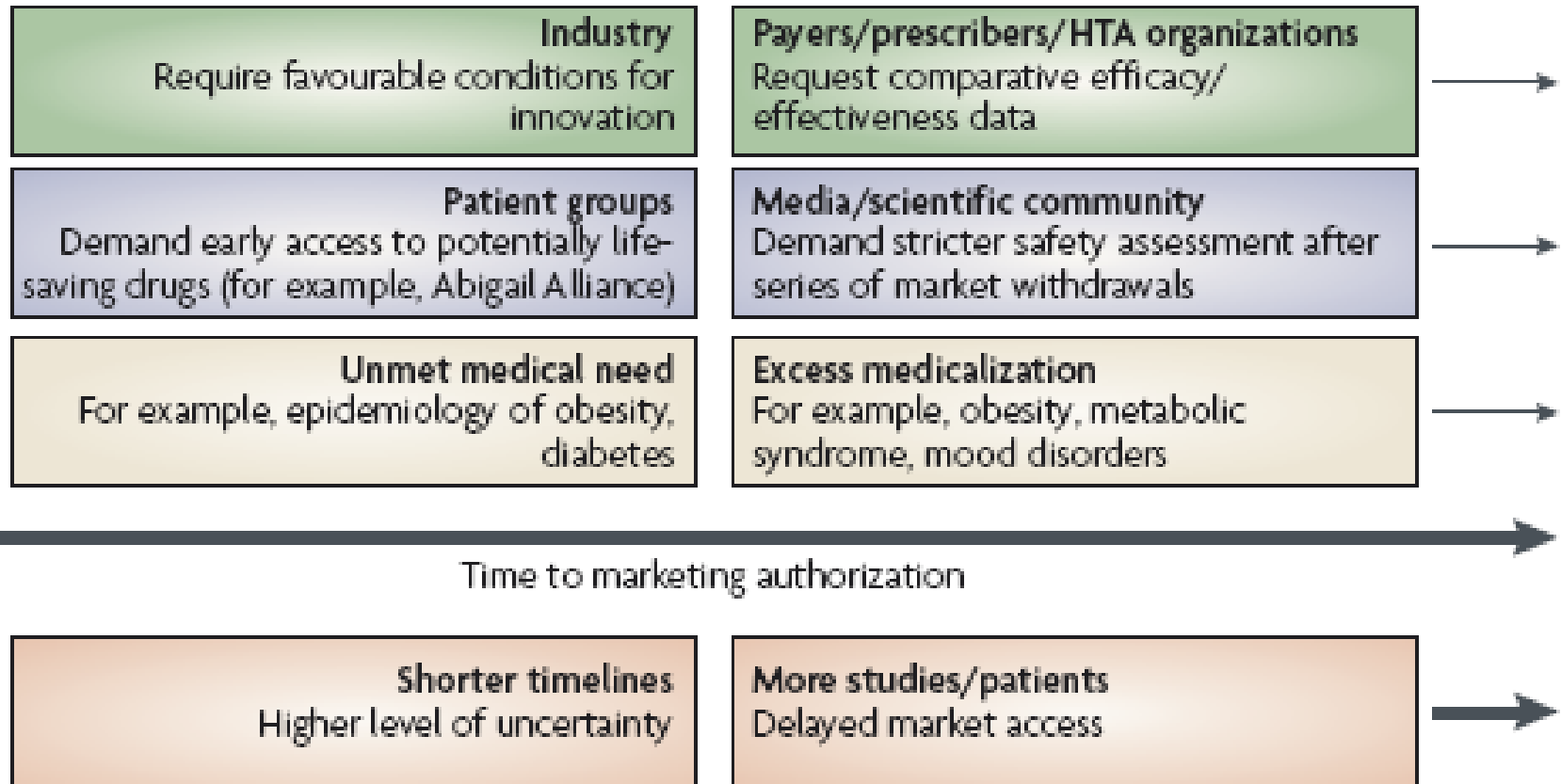


Sources: J. DiMasi and H. Grabowski, "The Cost of Biopharmaceutical R&D: Is Biotech Different?," *Managerial and Decision Economics*, 2007; J. DiMasi et al., "The Price of Innovation: New Estimates of Drug Development Costs," *Journal of Health Economics*, 2003.

## Het dilemma van de gezondheidsautoriteit

*Eichler, Pignatti, Flamion, Leufkens and Breckenridge*

NATURE REVIEWS | drug discovery VOLUME 7 | OCTOBER 2008 | 825



## Waarom een gerandomiseerd klinische geneesmiddelenonderzoek geen afspiegeling is van de klinische praktijk

- Inclusie-criteria en homogene populatie
- Korte behandelduur
- Geringe omvang groepen
- Exclusie risico-patiënten
- Mannen en maar weinig vrouwen, kinderen en ouderen
- Extrapolatie van resultaten naar klinische setting

De vraag is of dit invloed heeft op de balans werkzaamheid risico in de praktijk

## Bijwerkingen en achtergrondincidentie

**Epileptische aanvallen veroorzaakt door nieuw geneesmiddel bij patiënten die behandeld worden voor epilepsie. Kunnen we dat wel opsporen in onderzoek?**

| Bijwerkingen incidentie | Achtergrondincidentie | Aantal patiënten nodig om te ontdekken |
|-------------------------|-----------------------|--|
| 1: 1000                 | 0                     | 3000-4000                              |
| 1:1000                  | 1:100                 | 100,000-200,000                        |

## Redenen voor Off-label voorschrijven (1)

- Medische praktijk is een continu proces
- Gaat om patiënten beter maken
- Individuele patiënt-karakteristieken
- “Lack of marketability” en omvang van de populatie met (medische) noodzaak
- Registratie van een nieuwe indicatie voor een bestaand middel is een duur, langdurig, niet winstgevend proces
- Registratie voorbehouden aan de industrie

## Redenen voor Off-label voorschrijven (2)

### De wereld van Farmaceutische Industrie en Regulators

- Klinisch onderzoek, risk/benefit ratio (grote aantallen)
- Beslissingen in relatie tot wereldwijde marketing van producten
- Aandeelhouders als drivers voor (klinisch) R&D
- Geld speelt een rol

### De wereld van de Medische Praktijk (voorschrijvers, afleveraars en patiënten)

- Geen idee welke indicaties wel en niet geregistreerd zijn
- Informatie moeilijk toegankelijk
- Directe medische behandeling
- Een op een situaties: arts/patiënt
- Gebruik van totaal pakket aan mogelijkheden
- Evidence en opinion based, soms maar beperkte gegevens

Off-label gebruik:  
gewenst of ongewenst?

|                       | <b>Voordelen</b>  | <b>Nadelen</b>   |
|-----------------------|---|--|
| <b>Off-label</b>      | Rug tegen de muur<br>(unmet needs)<br>Ontdekking van nieuwe<br>toepassingen | Geen beoordeling<br>Onbekend met risico<br>Evidence based versus<br>opinion based<br>Geen doseerschema's |
| <b>Geen Off-label</b> | Risico's lager<br>Veiligheid hoger<br>Evidence based<br>behandelen          | Geen effectieve therapie bij<br>medische noodsituaties<br>Veel beperkingen                               |

| A. Geneesmiddel voorgeschreven waar nodig?   | B. Juiste geneesmiddel en dosis voorgeschreven?  | C. Andere indicaties | D. Geneesmiddel juist gebruikt |
|--|--|----------------------|--------------------------------|
| 1. Onder- en overbehandeling                 | 1. Doelmatigheid en effectiviteit  | 1. Off-label gebruik | 1. Therapietrouw               |
| 2. Andere interventies versus geneesmiddelen | 2. Farmacotherapie op maat   | 2. Nieuwe indicaties | 2. Polyfarmacie                |
|  | 3. Bijzondere groepen:<br>a. kinderen<br>b. ouderen<br>c. zwangeren<br>d. patiënten met zeldzame aandoeningen<br>e. etniciteit/allochtonen |                      | 3. Toedieningsvormen           |
|  |  |                      | 4. Effect van lifestyle        |

Waar loopt de praktijk tegen aan

Financieringsmogelijkheden  
voor onderzoek los van  
commerciële of beleidsmatige  
belangen

## *Macula degeneratie*

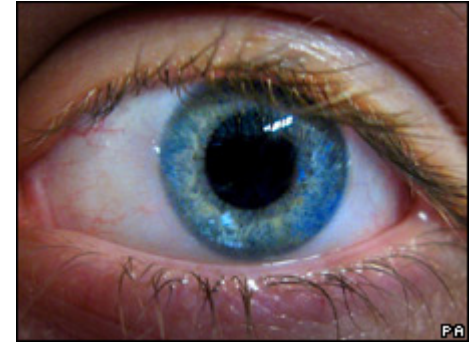
### **NHS considering 'cheap eye drug'**

Doctors across the world have used Avastin to treat wet AMD on an unlicensed basis by splitting it into tiny doses and injecting it into the eye.

NHS patients were also treated in this way until NICE backed Lucentis two years ago.

Both drugs are made by US-based Genentech, but it has so far refused to put forward an application for Avastin to be licensed for wet AMD use.

But the authorities in the UK are now looking at a way around the issue after the bill for Lucentis has risen faster than expected because patients are staying on it longer than expected.



## **NHS Looking Into Avastin As Treatment For Wet AMD.**

BBC News (5/5) reports that the UK's National Health Service "is looking into if it should break with convention and recommend the use of an unlicensed treatment for patients at risk of blindness." Currently, "Lucentis [ranibizumab] is the preferred option for wet age-related macular degeneration (AMD) -- but at £10,000 per patient on average it is a costly therapy." The drug, however, "is derived from Avastin [bevacizumab], a cheaper drug used for bowel cancer." Both Avastin and Lucentis are manufactured by Genentech, which has not applied to have Avastin licensed for treating wet AMD.

The UK's Telegraph(5/4) reported that the drugmaker is "unlikely to carry out clinical trials in order to have" Avastin licensed as an AMD treatment, given the fact that it already produces Lucentis. Now, "in an unusual move, the Department of Health has asked the National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) to look at what advice it can give the NHS on the use of Avastin for AMD." NICE is expected "to report back in the summer."

## Risico's en consequenties van het van de markt halen, vaak vanwege economische gronden van geneesmiddelen

- Di-Adreson-F Aquosum (Prednisolon Natriumsuccinaat) bevat geen hulpstoffen en wordt off-label intrathecaal gebruikt in de oncologie. Generica bevatten Natrium-edetaat: major health problem. Wat gebeurt er in het CZS met farmaceutische hulpstoffen? Na veel druk heeft de betreffende industrie het probleem geaccepteerd en wordt het dossier overgedragen aan een nieuwe firma. Kan niet alleen een Nederlands probleem zijn.
- Parenteraal Lidaprim versus Bactrimel en grote hoeveelheden farmaceutische hulpstoffen: specifiek probleem bij kinderen: major health problem. Nog lang niet onderkend.

## Geneesmiddelenonderzoek bij kinderen

- Juridische problemen onderzoek; daardoor Off-label gebruik
- Veel geneesmiddelen zonder kinderregistratie
- Geen specifieke toedieningsvormen passend bij dosering
- Farmaceutische hulpstoffen en contra-indicatie
  
- Kinderen en onderzoek hot-topic
- “Kinderen als therapeutische wezen” maar gelukkig Commissie Doek (2009) met nieuw voorstel
- Nederland voorbeeldland met Kinderformularium

## ADHD beleid

Het Nederlandse beleid:

1<sup>e</sup> keus is methylfenidaat, geregistreerd voor deze indicatie. Wordt vergoed,

2<sup>e</sup> keus is dexamfetamine, niet geregistreerd, geen handels preparaat, wordt wel vergoed als magistrale bereiding.

3<sup>e</sup> keus is atomoxetine, geregistreerd voor deze indicatie: wordt niet vergoed.

De 2<sup>e</sup> keus is slecht gedocumenteerd in de Nederlandse bronnen, wordt niet bewaakt in medicatiebewakingsbestanden, er is geen gestandaardiseerd product dat aan GMP voldoet, maar het wordt betaald.

De 3<sup>e</sup> is geregistreerd, goed product, informatie op de normale manier beschikbaar, maar het wordt niet betaald, ouders moeten gemiddeld 100 Euro per maand betalen.

## ADHD beleid

Wat zouden we nu met elkaar moeten gaan realiseren:

Er voor zorgen dat we Dexamfetamine registreren.

1. Er zijn in het buitenland handels preparaten.
2. Het is in veel richtlijnen tweede keus, waaronder ook de NICE.

Een kans om in samenwerking met het CBG, zo' n product te registreren, zodat we het, als we het willen gebruiken, op een nette manier doen en de informatie die we nodig hebben, via de normale paden beschikbaar is.

**BELANGRIJK IS DAT HET CBG DIT SOORT PROBLEMEN TE WETEN KOMT**

## Revitalisering van de aanvraag voor een indicatie

- Monopolie industrie? Is dit handhaafbaar?
- Onderzoek met gemeenschapsgelden, en de resultaten
- Beroepsgroepen? De veldnorm; maar wie toetst de rekbaarheid van de indicatie?
- Wetenschappelijke verenigingen van behandelaren
- Relatie tot onderhoud, wijzigingen, informatie?

## We onderschrijven de aanbevelingen

- Er is behoefte aan een structurele en onafhankelijke financiering van GGG-onderzoek.
- GGG-onderzoek verdient een geïntegreerde aanpak van de onderzoeksthema's.
- Het gaat om onderzoek en implementatie en onderwijs.
- Het versterken van de infrastructuur is essentieel voor GGG-initiatieven.

## Het belang van GGG voor het CBG

De poortwachter voorbij: Strategisch beleidsplan 2009-2013

- Inzet gericht om bij farmacotherapie de balans van de bedoelde positieve effecten voor de patiënt en de (onvermijdelijke) bijwerkingen aanvaardbaar te laten zijn.
- Bevorderen van zorgvuldig gebruik door de in het kader van beoordelen en bewaken bijeengebrachte wetenschappelijke informatie te ontsluiten, beschikbaar te stellen en uit te dragen.
- kennis moet worden vertaald en uitgedragen ('downstream')

## Kennis vertalen en uitdragen

- Alle inspanningen op het gebied van de ontwikkeling en beoordeling van geneesmiddelen zijn voor niets wanneer het gebruikssysteem faalt.
- Het CBG is zich bewust van de kloof die er bestaat tussen de heel precieze, formele en veelomvattende beoordeling van een geneesmiddel voordat het op de markt kan komen en de dagelijkse praktijk van het voorschrijven en gebruiken.
- Die praktijk is echter wel waar het echt om gaat.
- Geneesmiddelenbewaking is kernactiviteit en draagt bij aan het bevorderen van zorgvuldige toepassing van geneesmiddelen ('after care').

### Conclusie:

CBG wil signalerend en op sommige terreinen sturend aansluiting vinden bij het te vormen "deltaplan" goed gebruik geneesmiddelen

Dus...

- Hoe moet het deltaplan goed geneesmiddelgebruik er eigenlijk uit zien?

**C B G**  

---

*M E B*